

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

C/ Campezo, 1
Edificio 8
28022 - Madrid
España

PROCEDIMIENTO NACIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

PORCILIS ROTA



RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite/ Nº de RAEVET	2023000040
Nombre, potencia y forma farmacéutica	PORCILIS ROTA liofilizado y disolvente para suspensión inyectable para porcino
Solicitante	CZ VACCINES S.A.U. A Relva s/n - Torneiros 36410 O Porriño (Pontevedra)
Principio(s) activo(s)	Rotavirus porcino vivo atenuado, cepa OSU $\geq 10^{6,4}$ DICC ₅₀ * Rotavirus porcino vivo atenuado, cepa IOWA $\geq 10^{6,4}$ DICC ₅₀ * *Dosis Infecciosa 50% en Cultivo Celular
Código ATCvet	QI09AD Vacunas víricas vivas para cerdos.
Especies de destino	Cerdos (cerdas adultas, nulíparas).
Indicaciones de uso	Para la inmunización pasiva de lechones para prevenir los signos clínicos (diarrea) causados por la cepa OSU y la cepa IOWA del rotavirus porcino y para reducir la excreción. Establecimiento de la inmunidad: tras el nacimiento y la ingesta suficiente de calostro. Duración de la inmunidad: no se ha demostrado.



INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

El Resumen de las Características del Medicamento, el etiquetado y el prospecto están disponibles en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es/).

RESUMEN DE LA EVALUACIÓN

Base legal de la solicitud original	Procedimiento nacional. Solicitud bajo circunstancias excepcionales, de acuerdo con el artículo 25 del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de diciembre de 2018 sobre medicamentos veterinarios. Se trata de una autorización por un año condicionada a la revisión final del Resumen de las Características del Medicamento y textos informativos
Fecha del Comité de Medicamentos Veterinarios donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	CODEM-Vet de 11 de octubre de 2023

1. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

Se concede la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales de acuerdo al artículo 25 del Reglamento (UE) 2019/6 y por lo tanto la evaluación está basada en los requisitos establecidos en las directrices de aplicación EMA/CVMP/IWP/251947/2021.

Dada la excepcionalidad de la solicitud cierta documentación sobre calidad, seguridad y eficacia no se ha incluido en el expediente, en línea con la legislación y guías aplicables. No obstante, se considera que el beneficio que supone la disponibilidad del medicamento veterinario es superior al riesgo asociado a la omisión de esos datos, teniendo en cuenta las medidas de gestión de riesgos propuestas. La autorización se concede por un periodo de 1 año.

El medicamento se fabrica y controla usando test y métodos validados, los cuales garantizan la consistencia del medicamento liberado en la comercialización.

La documentación aportada muestra que el medicamento puede ser usado con seguridad en las especies de destino tal y como se describe en el resumen de las características del medicamento.

El medicamento es seguro para el usuario, para los consumidores de los productos alimenticios de los animales tratados y para el medio ambiente, cuando se utiliza como se recomienda. Aun así, y dado que la vacuna puede ser patógena para el ser humano, algunas advertencias y precauciones se indican en el resumen de las características del medicamento.

La eficacia del medicamento se demostró de acuerdo a lo indicado en el resumen de las características del medicamento.

La relación beneficio-riesgo global está a favor de la concesión de la autorización de comercialización.



2. DOCUMENTACIÓN SOBRE CALIDAD (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)

2. A. Descripción del producto

El medicamento contiene Rotavirus porcino vivo atenuado, cepa OSU $\geq 10^{6.4}$ DICC₅₀ y Rotavirus porcino vivo atenuado, cepa IOWA $\geq 10^{6.4}$ DICC₅₀, siendo la DICC₅₀ la Dosis Infecciosa 50% en Cultivo Celular. Se presenta en forma de liofilizado y disolvente para suspensión inyectable.

El medicamento es una forma farmacéutica conocida y su desarrollo está adecuadamente descrito de acuerdo con las directrices europeas relevantes.

El envase y el sistema de cierre están constituidos:

Para el liofilizado: vial de vidrio tipo I de 20 mL (presentación de 10 dosis) o vial de vidrio tipo II de 30 mL (presentación de 25 dosis); cerrados con tapón de caucho butilo cierre vacío y cápsula de aluminio.

Para el disolvente: vial de vidrio tipo II de 20 mL (10 dosis) y de 50 ml (25 dosis), también cerrados con tapón de caucho butilo y cápsula de aluminio.

La elección de las cepas vacunales así como del resto de componentes de la vacuna ha sido justificada y está basada en la composición previamente empleada de una vacuna importada de Estados Unidos.

Se justifica la selección del proceso de fabricación de la sustancia activa y del producto terminado.

Se proporciona la caracterización de la sustancia biológica incluyendo la determinación de las propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, pureza e impurezas con objeto de permitir establecer las especificaciones adecuadas.

2. B. Descripción del método de fabricación

El medicamento se ha fabricado en su totalidad de acuerdo con los principios de Buenas Prácticas de Fabricación en un lugar de fabricación adecuadamente autorizado.

Los datos del proceso de validación del medicamento han sido presentados siguiendo las correspondientes directrices europeas.

2.C. Producción y control de los materiales de partida

Las sustancias activas son Rotavirus porcino vivo atenuado, cepa OSU y Rotavirus porcino vivo atenuado, cepa IOWA

Rotavirus porcino es una sustancia conocida, aunque sin monografía específica descrita en la Farmacopea Europea.

La sustancia activa ha sido fabricada con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.



Las especificaciones establecidas para las sustancias activas se consideran adecuadas para el control de la calidad de la misma. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

Se han proporcionado datos científicos y/o certificados de idoneidad emitidos por el EDQM y se ha demostrado satisfactoriamente el cumplimiento con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de Agentes de Encefalopatía Espongiforme Animal a través de los medicamentos humanos y veterinarios.

Los materiales de partida de origen no biológico utilizados en la producción cumplen con las monografías de la Farmacopea aplicables y/o las especificaciones internas

Los materiales de partida de origen biológico usados cumplen con las correspondientes monografías de la Farmacopea Europea y directrices pertinentes y están debidamente evaluados con respecto a la ausencia de agentes extraños de acuerdo la Farmacopea Europea.

Las semillas maestras y de trabajo se produjeron de acuerdo con el sistema de lotes de semillas como se describe en las directrices pertinentes.

2. D. Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación

Las pruebas efectuadas durante el proceso de producción están adecuadamente descritas y se proporcionan los resultados de tres lotes consecutivos de antígenos, representativos de la fabricación rutinaria, y conforme a las especificaciones.

Se han llevado a cabo pruebas de control en etapas intermedias del proceso de fabricación con objeto de verificar la consistencia del proceso de fabricación y del producto final. Los métodos del control han sido debidamente validados.

Se establecen especificaciones para cada producto intermedio y se describen los métodos analíticos que han sido debidamente validados.

El periodo de validez y las condiciones de almacenamiento del producto intermedio se definen en función de los datos resultantes de los estudios de estabilidad.

2. E. Pruebas de control del producto terminado

Para todos los controles, se proporciona una breve descripción de las técnicas para analizar el producto terminado. Los controles y sus especificaciones y límites están justificados y se consideran adecuados para controlar la calidad de la vacuna. Los controles incluyen apariencia, potencia / identificación, pureza, humedad residual y volumen de llenado. Sobre el disolvente se incluyen los controles correspondientes, destacando el volumen de llenado, apariencia, esterilidad y pH.

Se proporcionan datos de validación satisfactorios para cada método analítico.

Las pruebas realizadas en el producto final se ajustan a los requisitos y monografías pertinentes,



2. F. Constancia entre lotes

Se proporcionan los protocolos completos de tres lotes consecutivos del medicamento, representativos de la fabricación sistemática y que incluyen los resultados de todas las pruebas realizadas durante la fabricación y con el producto terminado, garantizando que la calidad es uniforme de un lote a otro y demostrando la conformidad con las especificaciones predefinidas. Se han presentado resultados de un lote de disolvente.

Otros datos de apoyo proporcionados confirman la consistencia del proceso de producción.

2. G. Estudios de estabilidad

Se han proporcionado resultados de estabilidad de la sustancia activa de acuerdo a las directrices aplicable, demostrando la estabilidad de la sustancia activa cuando se almacena en las condiciones que figuran en la autorización de comercialización. Resultados de tres lotes de antígeno apoyan este periodo de estabilidad.

Se han proporcionado resultados de estabilidad del producto terminado de acuerdo a las directrices aplicable, demostrando la estabilidad del producto cuando se almacena en las condiciones que figuran en la autorización de comercialización durante 2 años. Resultados de cuatro lotes de producto terminado apoyan este periodo de estabilidad.

Tras su reconstitución con el disolvente suministrado, la vacuna debe ser usada inmediatamente.

Los datos para confirmar el periodo de validez propuesto y las condiciones de almacenamiento recomendadas para el producto terminado deben proporcionarse post- autorización sobre dos nuevos lotes.

2.H. Otra información

No aplica en este procedimiento



3 DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LA SEGURIDAD (pruebas de seguridad y residuos)

3. A. Requisitos generales

Se describen adecuadamente la seguridad del medicamento cuando se administra a las especies de destino, los posibles efectos adversos, los residuos del medicamento en los alimentos, y el riesgo potencial para la persona que administra el medicamento y para el medio ambiente.

Se trata de una solicitud de acuerdo con el artículo 25 (circunstancias excepcionales) que, debido a razones objetivas y verificables, no requiere de la presentación de una documentación exhaustiva de seguridad de acuerdo con el Anexo II.

3. B. Estudios preclínicos

La seguridad de la pauta de vacunación propuesta se demostró en dos estudios pivotaes además de otros estudios de apoyo en los cuales se usaron vacunas en las que se incluían las dos cepas de interés con las mismas concentraciones.

Algunos de los estudios son específicos de seguridad mientras otros extraen resultados de seguridad en pruebas de eficacia. Las concentraciones se mantienen y por ello se han considerado aceptables los estudios de apoyo presentados en este procedimiento para los requisitos específicos de vacunas vivas atenuadas. En la ficha técnica se incluyen recomendaciones para el usuario en base al URA (seguridad para el usuario).

Las advertencias en relación a la seguridad de la vacuna quedan recogidas en los puntos 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.10 y 3.12 de la ficha técnica y los correspondientes del prospecto.

Se examinaron los efectos sobre la función reproductora e inmunológica, quedando reflejada la posibilidad de su uso en hembras gestantes en la ficha técnica.

Para cada cepa de virus vivo incluida en la vacuna, se llevaron a cabo estudios específicos para describir la transmisión, distribución, reversión a la virulencia, propiedades biológicas, recombinación o redistribución genómica de las cepas vacunales. Para la autorización definitiva (artículo 8) quedarían por resolver, fundamentalmente, las pruebas de seguridad referidas a la diseminación de la cepa, excreción y supervivencia en medio ambiente.

Los excipientes utilizados son sustancias que no están incluidas en el ámbito de aplicación de la legislación sobre límites máximos de residuos. En base a la información aportada, el tiempo de espera para la vacuna de cero días se considera adecuado .

No se realizó una evaluación específica de la interacción de este producto con otros medicamentos. Por lo tanto, se incluye una advertencia apropiada en el SPC.

Los dos estudios pivotaes se resumen a continuación:

Objetivo del estudio	Seguridad de la administración de una dosis
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	1º dosis: grupo vacunado (5 primerizas, intramuscular) Grupo Control (6 primerizas, intramuscular, solución salina) 2ª Dosis: como la primera dosis, en distinto lado, pasadas 3 semanas
Pauta de vacunación /Posología	Administración intramuscular a primerizas, dos administraciones de dosis única a las cinco y dos semanas antes del parto respectivamente.



Seguimiento	Durante el estudio se llevó a cabo una inspección veterinaria de los animales para evaluar el estado de salud. Además, una vez paridos, se repitió la inspección veterinaria en las primerizas y lechones recién nacidos. Los lechones también fueron examinados hasta el final del estudio y se registró cualquier signo clínico observado.
Resultados	<p>Temperaturas rectales: después de la primera administración, no se observó aumento de temperatura. Después de la segunda administración, el máximo aumento individual de temperatura se observó en un animal a las 96 horas post-administración (+0,57 °C).</p> <p>Reacciones locales y generales: no se observaron signos clínicos ni en el grupo vacunado ni en el grupo control.</p> <p>Seguridad para la gestación y la descendencia: La vacunación no tuvo efectos negativos en la supervivencia de los lechones nacidos de cerdas vacunadas También se estudiaron muestras de suero y de calostro/leche, que se evalúan en la parte de eficacia del expediente. En relación a las muestras de suero: "La administración de una dosis repetida de 2 mL de vacuna a 5 primerizas gestantes mostró títulos más altos y estadísticamente diferentes contra las respectivas cepas que el control, en las cerdas muestreadas después del parto". Además, los títulos detectados en los lechones vacunados antes y 7 días después del desafío fueron más altos y estadísticamente diferentes en ambos casos y para ambas cepas.</p>
Conclusión	No se observaron signos clínicos en las cerdas durante todo el estudio y la temperatura corporal no cambió significativamente. Además, tampoco se detectaron efectos adversos ni sobre la gestación ni sobre la descendencia.

Objetivo del estudio	Seguridad de la administración de una sobredosis
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	<p>1ª Dosis: Grupo vacunado (10 primerizas, intramuscular, y diluyente de vacuna Rota (solución salina)</p> <p>Grupo de control (10 primerizas, intramuscular), inoculados con diluyente de vacuna Rota (Solución salina)</p> <p>2ª Dosis: a las 3 semanas.</p>
Pauta de vacunación /Posología	Administración intramuscular a primerizas siguiendo un esquema de dos inyecciones de dosis única a las cinco y dos semanas antes del parto respectivamente.
Seguimiento	Todos los animales fueron examinados diariamente para evaluar su estado de salud así como la aparición de cualquier síntoma adverso, prestando especial atención al aspecto de las heces y al comportamiento de los animales al beber o comer. Durante la gestación se registraron los siguientes datos: fecha de parto, días de gestación hasta el parto, duración del parto (si es posible), lechones vivos totales, lechones mortinatos, momificados y peso individual de los lechones. Además, una vez paridos, se repitió la inspección veterinaria en las primerizas y lechones recién nacidos. Los lechones fueron pesados individualmente a los 1, 7, 14 y 28 días de edad. Al final del estudio, hasta el destete a los 28



	días de edad, también se determinó el número de lechones vivos y las tasas de supervivencia.
Resultados	Temperaturas rectales: estuvieron por debajo de los niveles más altos del rango normal ($39 \pm 1^\circ\text{C}$); Reacciones locales y generales: no se detectaron diferencias críticas en la salud de los animales de ambos grupos (vacunados y control) Consumo de alimento: Se monitoreó el consumo de alimento hasta el parto. No se detectaron desviaciones en las ingestas tras el parto. Seguridad para la gestación y la descendencia: se realizó un seguimiento de los efectos sobre la gestación y la descendencia tras la administración de una sobredosis y una dosis única de la vacuna. No se detectaron efectos adversos ni sobre la gestación ni sobre la descendencia tras la administración de una sobredosis y una dosis única de la vacuna. La vacunación no provocó ningún efecto negativo sobre la supervivencia de los lechones nacidos de cerdas vacunadas.
Conclusión	Después de las administraciones: – No se detectaron anomalías en las inspecciones veterinarias. – No se observaron aumentos en la temperatura corporal. – No se observaron reacciones locales o sistémicas anormales. – Tampoco se detectaron efectos adversos ni sobre la gestación ni sobre la descendencia. – No se observaron cambios en el consumo de alimento.

3.C. Ensayos clínicos

No se realizaron ensayos clínicos con el medicamento, pero se proporcionaron datos de uso previo en el campo de vacunas con la misma composición cualitativa y cuantitativa que fueron importadas antes de la implantación del Reglamento (UE) 2019/6

3. D. Evaluación del riesgo medioambiental

El solicitante proporcionó una evaluación de riesgo ambiental de primera fase de conformidad con la directriz pertinente basada en vacunas con la misma composición cualitativa y cuantitativa que fueron importadas antes de la implantación del Reglamento (UE) 2019/6. Los resultados de los estudios de seguridad pendientes podrán aportar nuevos datos que serán valorados en conjunto en la solicitud definitiva, transcurrido el año.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos del producto son adecuadas para garantizar la seguridad del medio ambiente cuando el producto se usa según las indicaciones.

3. E. Evaluación de los medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente

N/A

3. F. Pruebas de residuos que deben incluirse en los estudios preclínicos



Niveles máximos de residuos
N/A.

Tiempo de espera

Según los datos proporcionados anteriormente, se justifica un tiempo de espera de cero días para la carne.



4 DOCUMENTACIÓN SOBRE LA EFICACIA (estudios preclínicos y ensayos clínicos)

Se trata de una solicitud de acuerdo con el artículo 25 del Reglamento (UE) 2019/6 (circunstancias excepcionales), que, por razones objetivas y verificables, no requiere aportar ciertos datos de eficacia de acuerdo con el anexo II.

4. A. Requisitos generales

Puesto que se trata de una solicitud de acuerdo con el artículo 25, cierta documentación sobre eficacia no se ha incluido en el expediente. No obstante, se considera que la documentación aportada por el solicitante es suficiente para avalar la eficacia del medicamento presentado por procedimiento bajo circunstancias excepcionales.

4. B. Estudios preclínicos

La eficacia del producto se ha demostrado en 1 estudio pivotal además de otros estudios de apoyo en los cuales se usaron vacunas en las que se incluían las cepas de interés, en condiciones controladas de acuerdo con los requisitos pertinentes, que demuestran que el medicamento puede ser empleado para la inmunización pasiva de lechones para prevenir los signos clínicos (diarrea) causados por la cepa OSU y la cepa IOWA del rotavirus porcino y para reducir la excreción.

El establecimiento de la inmunidad aparece tras el nacimiento y la ingesta suficiente de calostro mientras que la duración de la inmunidad no se ha demostrado. Esto se ha aceptado ya que se trata de una autorización bajo circunstancias excepcionales.

El estudio pivotal se resume a continuación:

Objetivo del estudio	Estudio de inmunogenicidad de la vacuna Rota en lechones tras su administración en cerdas en condiciones de laboratorio
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	1ª Dosis: Grupo vacunado (5 primerizas, intramuscular) Grupo control (6 primerizas, intramuscular,) Solución salina 2ª Dosis: igual que la primera dosis pero en distinto lado, con 3 semanas de diferencia.
Pauta de vacunación /Posología	Administración intramuscular a primerizas siguiendo un esquema de dos inyecciones de dosis única a las cinco y dos semanas antes del parto respectivamente.
Desafío experimental	63 lechones, 26 de primerizas vacunadas y 37 de primerizas control, fueron desafiados experimentalmente las cepas de rotavirus porcino OSU e IOWA. Lechones de entre tres y cuatro días de edad
Seguimiento	Durante el estudio se llevó a cabo una inspección veterinaria de los animales para evaluar el estado de salud. Además, una vez paridas, se repitió la inspección veterinaria en las primerizas y lechones recién nacidos. Los lechones también fueron examinados hasta el final del estudio y se registró cualquier signo clínico observado.
Resultados	1. Serología: Para evaluar la respuesta humoral se obtuvieron las siguientes muestras: 1.1. Muestras de suero de primerizas: Las cuantificaciones de los títulos de las primerizas antes de la vacunación mostraron claramente un



	<p>aumento en el título de anticuerpos después de la vacunación en aquellos animales que fueron vacunados. Los títulos de los animales de control no vacunados no aumentaron o incluso disminuyeron durante el período de administración.</p> <p>1.2. Muestras de suero de lechones: Los títulos en lechones tratados antes y siete días después del desafío fueron más altos que en los controles y estadísticamente diferentes en ambos casos y para ambas cepas.</p> <p>1.3. Muestras de calostro/leche: Los resultados de las muestras de calostro y leche recolectadas de primerizas inmediatamente después del parto y antes del desafío mostraron altos niveles de anticuerpos frente a ambas cepas de rotavirus.</p> <p>2. Observaciones clínicas:</p> <p>2.1. Muestras fecales de lechones: Se recogieron muestras antes de la administración del desafío y los días 1, 2, 3, 5 y 7 después de la infección. El número de animales positivos después de la administración de exposición en el grupo de control fue mayor que en el grupo tratado.</p> <p>2.2. Condición física de los lechones: Diariamente se describió la condición física de cada lechón. Se observó una ligera diarrea en un porcentaje del grupo de control expuesto a las cepas OSU e IOWA. Estos porcentajes se redujeron especialmente en los animales desafiados con la cepa OSU, mientras que en los animales desafiados con la cepa IOWA la reducción en los porcentajes de animales con diarrea leve fue más visible en los últimos días post-exposición.</p> <p>Peso corporal: Cuando se compararon los grupos control y tratado, no se observaron diferencias estadísticas entre tratados o desafiados.</p> <p>Mortalidad: El desafío con las cepas OSU e IOWA no causó mortalidad</p> <p>Análisis macroscópico y microscópico: El tracto digestivo parecía normal en la mayoría de los animales, con buen llenado gástrico, contenido normal en el intestino delgado y contenido del intestino grueso de consistencia normal.</p>
Conclusión	<p>No se observaron signos clínicos en las cerdas durante todo el estudio y la temperatura corporal no cambió considerablemente.</p> <p>Los títulos de cerdas antes de la vacunación y antes del desafío mostraron claramente un título de anticuerpos creciente después de la vacunación. Los títulos de las cerdas del grupo control no aumentaron o incluso disminuyeron durante el período de administración.</p> <p>En cuanto a la presencia de anticuerpos neutralizantes en lechones, se encontró diferencia estadística entre grupos para cada cepa antes de administrar el desafío y al final del estudio siete días después.</p> <p>Además, la excreción del virus en los lechones apareció en todos los grupos dos o tres días después del desafío, aunque el número de animales de control que excretaron el virus fue mucho mayor que en los grupos tratados, lo que indica la protección de los lechones</p> <p>En resumen, los lechones nacidos de madres vacunadas mostraron una buena protección, lo que se demuestra además por la baja incidencia de excreción viral en los animales desafiados. Se observó una mayor protección para la cepa OSU que para la cepa IOWA.</p>



4. C. Ensayos clínicos

No se realizaron ensayos clínicos con el medicamento, pero se proporcionaron datos de uso previo en el campo de vacunas con la misma composición cualitativa y cuantitativa que fueron importadas antes de la implantación del Reglamento (UE) 2019/6.

5. CONCLUSIÓN GLOBAL Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La información presentada en el expediente demuestra que, cuando el medicamento se utiliza de acuerdo con el Resumen de las Características del Medicamento, el perfil beneficio-riesgo para las especies de destino es favorable y la calidad y seguridad del medicamento para el ser humano y el medio ambiente son aceptables.

La autorización del medicamento se ha realizado por circunstancias excepcionales y por lo tanto, tiene una duración de un año.

PROCEDIMIENTOS DESPUÉS DE LA AUTORIZACIÓN

Ninguna.